

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ**

на правах рукописи

УДК 616-002.5:57.083.3

**БУДРИЦКИЙ
АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ
ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.26 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Витебск, 2005 г.

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Научный руководители:

доктор медицинских наук, профессор
В.М. Семенов, зав. кафедрой инфекционных
болезней Витебского государственного ме-
дицинского университета
доктор медицинских наук, профессор
А.Н. Батян, Международный государствен-
ный экологический университет им. Д. Са-
харова

Официальные оппоненты:



доктор медицинских наук, Ю.Я. Родионов
профессор кафедры патологической физио-
логии Витебского государственного меди-
цинского университета
кандидат медицинских наук, доцент
С.Б. Вольф, зав. кафедрой фтизиопульмо-
нологии Гродненского государственного ме-
дицинского университета

Оппонирующая организация:

Научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии
РАМН (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится "___" февраля 2005 года
в "___" часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.16.04. при Ви-
тебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете
по адресу: 210602, г. Витебск, пр-кт. Фрунзе, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский
государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан "___" января 2005 года.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент



М.Р. Конопрев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Туберкулез остается одной из распространенных инфекций в мире, представляя серьезную опасность для здоровья населения [Гуревич Г.Л., 2002; Баласанянц Г.С., 2000; Боршевский В. В., 1999; Raviglione M.C., 2002; Суркова Л. К., 1999]. У значительной части больных туберкулезом легких обнаруживаются изменения со стороны иммунной системы: снижается фагоцитарная активность лейкоцитов, определяется супрессия Т-лимфоцитов и дисбаланс их субпопуляций, подавляется клеточный и гуморальный иммунитет [Holland-SM., 2000; Khonina-NA., 2000; Гуревич Г.Л., 2001; Суркова Л.К., 2001; Жбанова Л.Н., 1999; Литвинов В.И., 1999; Хонина Н.А., 2002].

Данные изменения характерны для инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ), частота встречаемости которого достигает 70%. Развернутая клиническая картина, разнообразие клинко-рентгенологических вариантов, быстрая динамика развития заболевания, высокая частота деструкции легочной ткани сопровождается снижением иммунитета, что влияет на эффективность проводимой химиотерапии, прогноз и исход заболевания [Аминев Х.К., 1999; Арчакова Л.И., 2001; Жбанова Л.Н., 1999; Морозова Т.И., 1999; Хонина Н.А., 2000; Li X. Ch., 2002]. Несмотря на то, что нарушения иммунологической реактивности (ИР) при туберкулезе легких интенсивно изучаются, их значение при различных клинко-рентгенологических вариантах ИТЛ исследовано недостаточно [Аминев Х.К., 1999; Батын А. Н., 1998; Мишин В.Ю., 1999; Морозова Т.И., 1999]. Нет конкретных исследований, посвященных изучению иммунного статуса (ИС) больных данной клинической формы. Не сложилось определенного мнения о динамике изменения показателей иммунитета в процессе развития заболевания, взаимосвязи с характером клинических проявлений, течением заболевания, эффективностью проводимой химиотерапии и прогнозом больных ИТЛ [Стаханов В.А., 2000; Ширинский В.С., 2000].

Важной задачей является разработка новых, надежных иммунологических критериев (ИК) для назначения тех или иных иммуномодулирующих препаратов с целью восстановления имеющихся нарушений иммунного статуса и оптимизации проводимого лечения [Худзик Л.Б., 1998; Хонина Н.А., 2000; Dannenberg A.M., 1999; Протопопова Н.М., 1998]. В этих условиях особую значимость и актуальность приобретает изучение иммунологических особенностей течения ИТЛ, взаимосвязи эффективности лечения с иммунным статусом, разработка критериев для иммунокоррекции и оценки ее эффективности [Хонина Н.А., 2000; Стаханов В.А., 2000; Протопопова Н.М., 1998; Greinert U., 1998].

Цель исследования. Клинико- иммунологическое обоснование иммунокоррекции при различных вариантах течения инфильтративного туберкулеза легких и разработка комплексных схем лечения больных, включающих иммунокорригирующую терапию (ИТ).

Задачи исследования.

1. Выявить нарушения иммунного статуса при различных вариантах течения инфильтративного туберкулеза легких.
2. Изучить у больных инфильтративным туберкулезом динамику формирования лимфоцитов, несущих рецепторы к туберкулину.
3. Провести корреляционный анализ связей иммунологических показателей с клиническим течением заболевания и прогнозом.
4. Разработать схемы комплексного лечения больных ИТЛ с применением иммунокорригирующей терапии при различных вариантах течения заболевания.
5. Оценить результативность применения иммунокорригирующей терапии в сравнении с традиционным лечением.

Связь работы с крупными научными проблемами. Диссертация является частью плана НИР Витебского государственного медицинского университета по теме: «Клинико-иммунологическое обоснование иммунокоррекции при различных вариантах инфильтративного туберкулеза легких ». Шифр темы 1887, номер госрегистрации № 1.

Объект исследования. Объектом исследования явились больные инфильтративным туберкулезом легких (впервые выявленные) с различными клинико-рентгенологическими вариантами заболевания. Предмет исследования – иммунологические изменения при различных вариантах заболевания.

Методы исследования. В работе использовались следующие методы: Эпидемиологический. Клиническое наблюдение за больными. Рентгенологический. Инструментальный. Лабораторный. Иммунологический. Функциональный. Методы верификации диагноза (морфологические, бактериологические). Статистический анализ полученных данных.

Гипотеза. Возникновение и течение инфильтративного туберкулеза легких сопряжено с развитием иммунодефицитного состояния. Изучение взаимосвязи эффективности лечения с состоянием иммунитета позволяет выработать критерии для проведения эффективной иммунокоррекции.

Научная новизна и значимость результатов. Впервые изучены и установлены изменения ТУБ⁺ (туберкулинсвязывающих лимфоцитов) при разных вариантах течения ИТЛ. Установлены уровни противотуберкулиновых антител (ПТАТ) класса IgG и IgM при разных вариантах течения ИТЛ. Выявлены нарушения функциональной активности Т-клеток и специфического клеточного иммунитета в реакции РБТЛ на ППД (туберкулин) и ФГА (фитогемагглютинин). Определена зависимость уровней CD3⁺, CD4⁺, ТУБ⁺ субпопуляций лим-

фоцитов от клинико-рентгенологического варианта ИТЛ. Впервые разработаны критерии назначения иммунокорригирующей терапии больным ИТЛ. Впервые определена эффективность и показания к применению иммуномодулятора ронколейкина в комплексном лечении больных ИТЛ. Разработаны схемы иммунокоррекции для каждого варианта течения ИТЛ, которые сокращают сроки стационарного лечения и нормализуют иммунологический статус больных.

Практическая и экономическая значимость полученных результатов.

Исследования фенотипа лимфоцитов, их функциональной активности, изотипического спектра противотуберкулиновых антител классов G, M в динамике при различных вариантах ИТЛ позволяют выявить иммунодефицитные состояния у больных данной клинической формы. Установлен характерный для каждого клинико-рентгенологического варианта инфильтративного туберкулеза легких фенотип лимфоцитов и наиболее характерные типы динамики изотипических антител классов G, M. Отработаны и предложены схемы оптимизации проводимой химиотерапии, определены показания к назначению иммунокорригирующей терапии ронколейкином при разных вариантах заболевания. Своевременная коррекция проводимой химиотерапии позволяет снизить риск перехода заболевания в хронические деструктивные формы, способствует повышению эффективности лечения, уменьшению сроков стационарного лечения больных. Полученные в ходе работы материалы позволили разработать практические рекомендации по диагностике и комплексному лечению больных ИТЛ, которые изложены в инструкции на метод «Применение ронколейкина в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с выраженным нарушением иммунного статуса», утвержденной МЗ РБ 11 февраля 2002 г № 78-0601. Практические выводы и рекомендации, вытекающие из результатов исследований, используются в противотуберкулезных учреждениях Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Прогноз инфильтративного туберкулеза легких зависит от состояния иммунной системы и клинико-рентгенологических вариантов заболевания: для обширных распространенных процессов (лобит, периссиссурит, облаковидный) характерны варианты иммунного статуса – со снижением уровней $CD3^+$, $CD4^+$, ТУБ⁺ субпопуляций лимфоцитов, супрессией функциональной активности Т-клеток, изменением уровней противотуберкулиновых антител.
2. Комплексное клинико-иммунологическое обследование с выявлением нарушений иммунного статуса, позволяет прогнозировать течение заболевания и возможность перехода в хронические деструктивные формы туберкулеза легких.

3. Применение иммунокорригирующей терапии у больных инфильтративным туберкулезом легких позволяет повысить эффективность проводимой химиотерапии.

Личный вклад соискателя. Настоящая работа выполнена автором самостоятельно, включая подбор групп больных для обследования, клиническое и лабораторное обследование, анализ и интерпретацию результатов. Соискателем изучены особенности клинического течения и иммунологические нарушения у больных ИТЛ, эффективность схем комплексного лечения больных данной группы с использованием ронколейкина.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI съезде фтизиатров РБ (Минск, 1998); 53-й научной сессии ВГМУ (Витебск, 1998); на IX съезде пульмонологов Беларуси (Минск, 1998); 51-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ (Витебск, 1999); 55-ой научной сессии ВГМУ (Витебск, 2000); международной научно-практической конференции «Современная этиотропная терапия инфекционных болезней человека» (Гомель, 2000); 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID (Berlin, 1999); 10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID (Stockholm, 2000); 56-ой научной сессии ВГМУ (Витебск, 2001); Пленуме Белорусского научного общества фтизиатров "Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом" (Витебск, 2001); 57-ой, 58-ой, 59-ой научной сессии ВГМУ (Витебск, 2002, 2003, 2004гг.).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, с общим количеством страниц 55, в том числе: 3 статьи в реферируемых научных журналах, 9 статей в сборниках научных трудов, 9 – в тезисах докладов съездов, научных конференций, конгрессов и семинаров, из них: 2 - зарубежные публикации. Утверждена инструкция по применению ронколейкина при лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с нарушением иммунного статуса. Личный вклад автора 61,8%.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка используемых источников. Объем диссертации - 142 страницы машинописного текста. Основные положения диссертации, исключая таблицы, рисунки и приложения, изложены на 90 страницах. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 23 рисунками. Библиография содержит 202 источника, из которых 102 работы русскоязычных авторов и 100 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена на кафедре физиопульмонологии Витебского государственного ордена Дружбы Народов медицинского университета на базе Витебского областного противотуберкулезного диспансера. Изучение эпидемических показателей по туберкулезу, клинического течения и эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания проводилось в ВОКПТД. Исследования иммунологических показателей крови больных ИТЛ проводились на базе клинической и иммунологической лаборатории ВОКДБ. Было обследовано 116 больных с различными клинкорентгенологическими вариантами ИТЛ. Референтной группой являлись 30 доноров мужского пола в возрасте от 20 до 35 лет. Материалом для исследования служили клетки периферической крови, сыворотка крови и мокрота больных ИТЛ, взятые в момент поступления больных в стационар и в процессе химиотерапии с периодичностью 1-2 месяца. Проведено статистическое изучение социально-гигиенической, возрастно-половой характеристики впервые выявленных больных ИТЛ, структуры клинических вариантов, особенностей клинического течения и эффективности различных режимов химиотерапии. Изучение эффективности лечения больных ИТЛ с использованием препарата ронколейкин проводилось у 43 больных, поступивших на лечение в ВОКПТД. Контрольную группу составили 40 больных, статистически сходных по возрасту, полу и клинкорентгенологическим вариантам. Материалами исследования служили следующие данные, относящиеся к периоду 1999-2001 гг.:

- 1) медицинские карты стационарных и амбулаторных больных ИТЛ, находившихся в ВОКПТД в 1999-2001 гг.;
- 2) истории болезни впервые выявленных больных ИТЛ за 1999-2001 гг., лабораторные журналы клинической и иммунологической лаборатории за 1999-2002 гг. В работе были использованы методы оценки эпидемиологических показателей по туберкулезу, лабораторные, клинические и инструментальные методы исследования, методы статистической обработки материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Была изучена динамика заболеваемости туберкулезом легких в странах СНГ и РБ с 1991 по 2000 год. Анализируя данный период, было отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу. При этом произошли значительные изменения структуры клинических форм туберкулеза легких в сторону преобладания ИТЛ у впервые выявленных больных. По данным литературы и наших исследований, инфильтративный туберкулез легких в настоящее время занимает до 70% в структуре впервые выявленных форм туберкулеза органов дыхания. В 1990 году этот показатель составлял лишь 30%. Увеличение удельного веса данной формы в основном происходит за счет уменьшения очагового туберкулеза легких. Мы проанализировали истории болезни 116

впервые выявленных больных ИТЛ, находившихся под нашим наблюдением. В соответствии с классификацией клинико-рентгенологических вариантов ИТЛ, больные были распределены по следующим группам: 1) больные с бронхобулярным вариантом ИТЛ ($n=20$); 2) больные с округлым вариантом ($n=20$); 3) с облаковидным ($n=38$); 4) с перисциссуритом ($n=16$); 5) с лобитом ($n=22$). Распределение по полу больных в изучаемых группах было следующее: мужчины составили 78,3%, женщины 21,7%. Сельские жители преобладали над городскими, соответственно составив 63,6% и 36,4%. Изучение данных анамнеза в исследуемой группе выявило у 16,5% больных наличие контакта с больным активным туберкулезом легких. К группе повышенного риска по заболеванию туберкулезом легких относились 36% впервые выявленных больных ИТЛ. Наиболее частыми заболеваниями группы риска были: хронические неспецифические заболевания легких (12,5%), хронический алкоголизм (4,5%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (3,9%). Курили 75,8% больных ИТЛ. Анализ особенностей клинического течения ИТЛ выявил у 64% больных острое и подострое начало заболевания. У 49% больных оно сопровождалось выраженными клиническими проявлениями и интоксикационным синдромом. Важной особенностью является рост числа бактериовыделителей среди больных ИТЛ. При округлых инфильтратах микобактерии туберкулеза определялись у 34,6% больных, облаковидном варианте - около 64,2%, перисциссуритах - 68,9%. При лобитах с деструкцией частота многократного и обильного бактериовыделения достигала 100%. Методом прямой бактериоскопии МБТ обнаружены у 61,3% бациллярных больных, что говорит о массивности бактериовыделения данной категории и является подтверждением роста распространенных прогрессирующих форм ИТЛ. Частота деструкции легочной ткани значительно варьировала в зависимости от характера инфильтрата. При облаковидном полисегментарном инфильтрате она составляла 63,1%. Высокой частотой деструкции характеризовались перисциссуриты 65,9% и лобиты до 100%. Изучение иммунологического статуса больных с ограниченными вариантами ИТЛ (бронхобулярный, округлый) выявило на момент первого исследования низкий клеточный ответ на туберкулин ($\leq 3,0$) у $36,6 \pm 6,2\%$ больных, средний уровень которых составлял $2,3 \pm 0,62\%$ ($p < 0,05$). В процессе химиотерапии отмечалось компенсаторное повышение уровня показателей: через два месяца (второе исследование) низкий клеточный ответ был только у $22,8 \pm 5,4\%$ больных, к четырем месяцам лечения (3-е исследование) средний уровень бласттрансформации лимфоцитов только у $12,2 \pm 3,5\%$ пациентов достоверно ($p < 0,05$) отличался от показателей контроля. У больных с облаковидным вариантом достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей при поступлении в стационар регистрировалось у $39,8 \pm 8,8\%$ и составляло $1,4 \pm 0,45\%$. И только у $18,6 \pm 11,4\%$ больных он составлял $6,2 \pm 0,44\%$. На момент второго исследования низкий клеточный ответ на туберкулин ($\leq 3,0$) сохранялся у $31,7 \pm 7,3\%$. К четырем месяцам химиотерапии отмечалось повышение уровня

бласттрансформации лимфоцитов. Однако у $25,5 \pm 5,1\%$ больных средний уровень достоверно ($p < 0,05$) отличался от показателей доноров - $8,6 \pm 0,7\%$. Больные с клиническими формами периссиссурита и лобита имели на момент поступления ($p < 0,05$) низкие уровни бласттрансформации у $38,9 \pm 8,1\%$ и $64,2 \pm 5,3\%$ больных соответственно. Данные показатели имели мало выраженную тенденцию к увеличению на момент второго исследования. На момент третьего исследования низкий клеточный ответ ($\leq 3,0$) регистрировался у $27,0 \pm 6,3\%$ больных при периссиссурите и $43,4 \pm 3,7\%$ при лобите. Данные показатели, несмотря на проведение интенсивной химиотерапии, были ниже показателей больных с бронхобулярным и округлым вариантом. Оценка функционального состояния Т – лимфоцитов на ФГА показало существенное снижение функциональной активности Т – клеток у больных третьей (облаковидный вариант), четвертой (периссиссурит) и пятой группы (лобит) $46,1 \pm 3,6\%$, $43,2 \pm 4,1\%$ и $39 \pm 2,6\%$ соответственно. Они достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей референтной группы - $65,4 \pm 2,6\%$. Повторные исследования (через 2 месяца) показали зависимость повышения уровня бласттрансформации лимфоцитов от площади поражения и наличия деструкции в легочной ткани. У больных с лобитом на момент второго исследования процент бластов составил ($44,2 \pm 2,7\%$), к четырем месяцам химиотерапии ($47,4 \pm 3,1\%$) и имел достоверные отличия ($p < 0,05$) от показателей контроля. Сопоставление данных клеточного ответа на ФГА у больных с наличием или отсутствием деструктивных изменений в легких выявило, что число бластных клеток у больных с деструктивными изменениями составило $38,6 \pm 4,2\%$ против $54,6 \pm 4,8\%$ бластов при отсутствии распада легочной ткани. Проведенные клинко-иммунологические сопоставления продемонстрировали, что имеются существенные различия клеточного иммунитета и функциональной активности лимфоцитов больных ИТЛ в зависимости от клинко-рентгенологических вариантов, фазы процесса, распространенности поражения, наличия или отсутствия деструкции.

Проведенное исследование по определению уровня противотуберкулиновых антител класса IgG и IgM методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови у 116 больных ИТЛ выявило следующую закономерность. У больных с бронхобулярным вариантом в начале заболевания выявлены положительные уровни ПТАТ класса IgG $861,7 \pm 48,3$ EU и IgM $740 \pm 47,4$ EU. В процессе проведения полихимиотерапии антитела класса IgG имели тенденцию к снижению. Имелись достоверные отличия ($p < 0,05$) между первым $861,7 \pm 48,3$ EU и третьим $722,8 \pm 42,3$ EU исследованием. Однако антитела класса IgG оставались положительными к четырем месяцам химиотерапии. Уровень антител класса IgM быстро снижался в процессе проводимой терапии и на момент третьего исследования составил $504,7 \pm 35,4$ EU. Уровень антител класса IgG у больных с округлым инфильтратом составил $865,5 \pm 67,9$ EU (первое исследование). На фоне лечения отмечалось снижение IgG $792 \pm 67,3$ EU - второе исследо-

вание и $705,5 \pm 66,2$ EU - 3-е исследование. Однако они не достигли отрицательных значений на момент 3-его исследования. Уровень активности антител класса IgM $665 \pm 63,1$ EU (первое исследование) снижался в процессе лечения до $605,5 \pm 57,1$ EU (через два месяца) и $516,5 \pm 40,7$ EU к концу стационарного этапа лечения. У больных с облаковидным вариантом отмечались высокие титры ПТАТ при поступлении $1012,1 \pm 73,7$ EU. В процессе лечения антитела класса IgG постепенно снижались - $921,3 \pm 73,2$ EU (через два месяца). Через четыре месяца этот показатель составил $793,7 \pm 67,5$ EU. Между первым и третьим исследованиями имелись достоверные отличия ($p < 0,05$). При этом следует отметить замедленное снижение уровня IgG в процессе проведения химиотерапии, что можно объяснить наличием выраженных и обширных изменений в легочной ткани и достаточно высоким процентом деструктивных изменений. Уровень антител класса IgM у этой группы больных составил $725,8 \pm 45,1$ EU. В процессе лечения наблюдалось быстрое снижение антител IgM по сравнению с IgG, что может свидетельствовать о снижении продукции антител данного класса. У больных с перисцисуритом ПТАТ класса IgG и IgM на момент поступления в стационар были резко положительные $1161,7 \pm 101,7$ EU и $733,3 \pm 63,4$ EU соответственно. На фоне терапии антитела класса IgG медленно снижались, однако к четвертому месяцу лечения оставались повышенными, составляли $800 \pm 73,5$ EU. Динамика снижения антител IgG при этом варианте замедлялась в сравнении с предыдущими вариантами, при этом более быстрое снижение отмечено в первые два месяца лечения $953,3 \pm 84,1$ EU против $800 \pm 73,5$ EU ($p < 0,05$). Изменения уровня активности антител класса IgM в данном клиническом варианте соответствовали показателям предыдущей группы больных (облаковидный вариант) и на момент третьего исследования имели отрицательные значения. Больные с наиболее тяжелым вариантом ИТЛ - лобитом, имели высокие показатели уровней ПТАТ класса IgG в начале заболевания $1365,5 \pm 114,3$ EU, превышающие почти в два раза показатели у больных с бронхолюбулярным и округлым вариантами ИТЛ ($861,7 \pm 48,3$ EU и $865,5 \pm 67,9$ EU). В процессе химиотерапии отмечалось незначительное снижение уровня антител IgG. На момент третьего исследования показатели оставались высокими: $1033 \pm 105,7$ EU. Уровень антител класса IgM данной группы оставался высоким $920 \pm 68,9$ EU. В процессе лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение антител уже к двум месяцам $762 \pm 66,9$ EU. Через четыре месяца этот показатель составил $608 \pm 42,7$ EU и имелось достоверное отличие ($p < 0,05$) между вторым и третьим исследованием.

Исследование особенностей состава субпопуляций Т - лимфоцитов данной клинической формы с использованием соответствующих стабильных диагностических маркеров на основе моноклональных антител (МКАТ) к CD3, CD4, CD8 и ТУБ рецепторам лимфоцитов с регистрацией результатов при обычной световой микроскопии по оригинальной комбинированной методике Д.К. Новиков:

выявило у больных с бронхобулярным вариантом достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня $CD3^+$ лимфоцитов $60,1 \pm 2,3\%$ при поступлении в сравнении с референтной группой $65,2 \pm 2,6\%$. К двум месяцам химиотерапии отмечалось повышение содержания $CD3^+$ до $62,5 \pm 2,5\%$, а к четырем месяцам (3-е исследование) имелось достоверное ($p < 0,05$) отличие от первоначальных показателей $67,2 \pm 2,7\%$ против $60,1 \pm 2,3\%$. Содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ в исследуемой группе было снижено $36,8 \pm 4,2\%$ и $24,2 \pm 3,2\%$, но не имело достоверного ($p > 0,05$) отличия от показателей контроля. Важной особенностью исследований было определение уровня лимфоцитов, несущих рецепторы к туберкулину. На протяжении всего периода лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение количества лимфоцитов, несущих рецепторы к туберкулину $22,3 \pm 2,8\%$ по сравнению с контрольной группой $34,1 \pm 2,7\%$. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у больных с бронхобулярным вариантом ИТЛ достоверно ($p > 0,05$) не отличался от ИРИ контрольной группы и не изменялся в процессе наблюдения. Для выявления взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов был проведен корреляционный анализ: установлена прямая корреляционная связь ($r = 0,7254$ при уровне значимости $p < 0,05$) между $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитами. По всей видимости, такая сильная корреляция объясняет отсутствие изменений со стороны иммунорегуляторного индекса при бронхобулярном варианте ИТЛ. Исследование фенотипа лимфоцитов больных с округлым вариантом выявило ($p < 0,05$) достоверное снижение уровня $CD3^+$ лимфоцитов $58,1 \pm 2,3\%$ при поступлении. В процессе химиотерапии отмечалось повышение содержания $CD3^+$ лимфоцитов, которое составило на момент 3-го исследования $66,2 \pm 2,7\%$. Уровень туберкулинсвязывающих лимфоцитов был достоверно снижен $21,4 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) при поступлении по сравнению с показателями контроля $34,1 \pm 2,7\%$. В процессе химиотерапии отмечалось незначительное повышение $22,4 \pm 3,5\%$ (2-е исследование) и $22,8 \pm 3,6\%$ (3-е исследование) уровня туберкулинсвязывающих лимфоцитов. Показатели $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов и ИРИ достоверных отличий от нормы не имели. Корреляционный анализ позволил установить такую же корреляционную зависимость между $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитами ($r = 0,7027$, $p < 0,05$), как и при бронхобулярном варианте ИТЛ. У больных с облаковидным вариантом относительное и абсолютное количество $CD3^+$ лимфоцитов было снижено $51,1 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) на момент поступления в стационар и оставалось сниженным ($p < 0,05$) на момент второго исследования $54,4 \pm 2,9\%$ (два месяца). К четырем месяцам лечения количество $CD3^+$ лимфоцитов составило $61,2 \pm 2,6\%$. Процентное содержание $CD4^+$ на момент поступления достоверно ($p < 0,05$) было снижено – $34,1 \pm 3,4\%$, к четырем месяцам составило $39,9 \pm 2,9\%$ и приблизилось к нижним границам нормы – $41,5 \pm 3,4\%$. Относительное количество $CD8^+$ лимфоцитов достоверно не отличалось от величин референтной группы $25,0 \pm 3,1\%$ против $25,4 \pm 3,2\%$. Количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов было значительно снижено $19,4 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$) и ос-

тавалось достоверно ($p < 0,05$) сниженным $20,4 \pm 3,5\%$ (второе исследование) и $21,8 \pm 3,6\%$ (третье исследование). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно ($p < 0,05$) снижен в начале заболевания $1,41 \pm 0,18$ против $1,78 \pm 0,16$ у контроля. В процессе химиотерапии отмечалось постепенное повышение ИРИ к нижним границам нормы $1,52 \pm 0,17$. После анализа ранговой корреляции Спирмана в начале заболевания и после четырех месяцев химиотерапии было установлено: уровень $CD3^+$ коррелировал с $CD4^+$ ($r = 0,7735$, $p < 0,05$), с ИРИ ($r = 0,8079$, $p < 0,05$). Имелась также сильная прямая связь ИРИ с $CD4^+$ ($r = 0,8763$, $p < 0,01$). Это определяет снижение ИРИ в начале заболевания посредством изменения $CD4^+$ лимфоцитов. К четырем месяцам химиотерапии продолжала сохраняться сильная связь ИРИ с $CD4^+$ ($r = 0,7081$, $p < 0,05$). У больных с перисцисуритом уровень $CD3^+$ лимфоцитов достоверно ($p < 0,05$) отличался от контрольной группы $50,7 \pm 3,1\%$ против $65,2 \pm 2,6\%$. Уровень $CD4^+$ достоверно ($p < 0,05$) снижен $33,5 \pm 3,4\%$ против $41,5 \pm 3,4\%$ в начале заболевания. В процессе химиотерапии отмечалось повышение показателей $CD3^+$, $CD4^+$ лимфоцитов и к четырем месяцам химиотерапии они составили $62,3 \pm 2,7\%$ и $39,9 \pm 2,8\%$ соответственно. Содержание $CD8^+$ -лимфоцитов по относительной и абсолютной величине не имело достоверных отличий ($p < 0,05$) от показателей контрольной группы на протяжении всего периода наблюдения. Уровень туберкулинсвязывающих лимфоцитов был существенно снижен $18,8 \pm 3,1\%$ в начале заболевания ($p < 0,05$) и продолжал оставаться сниженными $21,2 \pm 3,2\%$ и $21,8 \pm 3,4\%$ на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа между относительными величинами субпопуляций в начале заболевания выявили корреляцию $CD3^+$ с $CD4^+$ ($r = 0,8849$, $p < 0,01$), сильную прямую связь $CD3^+$ и $ТУБ^+$ ($r = 0,8245$, $p < 0,01$). Уровень $CD4^+$ также коррелировал с $ТУБ^+$ по прямой связи, что и следовало ожидать ввиду его сильной связи с $CD3^+$, но коэффициент корреляции был ниже ($r = 0,6579$, $p < 0,05$). ИРИ имел сильную прямую корреляцию с $CD3^+$, $CD4^+$, $ТУБ^+$ ($r = 0,7417$, $r = 0,8167$, $r = 0,685$ соответственно при $p < 0,05$), которая, вероятно, объясняет изменения ИРИ преимущественно за счет $CD4^+$ -лимфоцитов ввиду более выраженной связи между ними. К четырем месяцам лечения сохранялась сильная прямая связь $CD3^+$ и $CD4^+$ ($r = 0,7632$, $p < 0,05$), и ИРИ с $CD4^+$ ($r = 0,6886$, $p < 0,05$). Исследование фенотипа лимфоцитов больных с лобитом позволило установить, что показатели уровня $CD3^+$ лимфоцитов были значительно снижены $44,5 \pm 3,6\%$ ($p < 0,05$) и достоверно отличались от контроля $65,2 \pm 2,6\%$ как в начале заболевания, так и при повторных исследованиях через два $43,7 \pm 3,4\%$ и четыре $52,3 \pm 2,8\%$ месяца. Уровень $CD4^+$ достоверно был снижен $31,4 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$) при поступлении в стационар и после двух месяцев лечения (2-е исследование) $34,7 \pm 3,1\%$. На момент третьего исследования (четыре месяца) показатели $CD4^+$ лимфоцитов $37,6 \pm 2,7\%$ не отличались от контроля - $41,5 \pm 3,4\%$. Содержание $CD8^+$ -лимфоцитов по относительной величине не изменялось, но абсолютное

количество было сниженным ($p < 0,05$) при поступлении. Количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов было достоверно снижено по относительным и абсолютным показателям как в начале заболевания $17,6 \pm 3,4\%$, так и при повторных контрольных исследованиях $19,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). К четырем месяцам количество туберкулинсвязывающих лимфоцитов оставалось сниженным $21,8 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно ($p < 0,05$) снижен $1,29 \pm 0,13$. Анализ ранговой корреляции по Спирману при поступлении в стационар и после четырех месяцев лечения показал сильную корреляцию $CD3^+$ с $CD4^+$ ($r = 0,8890$, $p < 0,01$), сильную прямую связь $CD3^+$ и $ТУБ^+$ ($r = 0,8219$, $p < 0,01$). Уровень $CD4^+$ также коррелировал с $ТУБ^+$ ($r = 0,7473$, $p < 0,05$). ИРИ имел сильную прямую корреляцию с $CD3^+$, с $CD4^+$, $ТУБ^+$ ($r = 0,7369$, $r = 0,8244$, $r = 0,5432$ соответственно при $p < 0,05$), которая, вероятно, объясняет изменения ИРИ преимущественно за счет $CD4^+$ лимфоцитов ввиду более выраженной связи между ними. После четырех месяцев лечения сохранялась сильная прямая связь $CD3^+$ и $CD4^+$ ($r = 0,7499$, $p < 0,05$) и ИРИ с $CD4^+$ ($r = 0,6775$, $p < 0,05$). Химиотерапия больных ИТЛ проводилась с учетом особенностей течения и разнообразия клинико-рентгенологических вариантов. Больным назначались 4 – 5 наиболее активных противотуберкулезных препаратов: изониазид 0,6 г в сутки, рифампицин 0,6 г в сутки, пиразинамид 1,5 г в сутки, стрептомицин или канамицин 1,0 г в сутки и этамбутол 1,6 г в сутки. Лечение включало и патогенетическую терапию. Среди них важное место принадлежало иммунокорригирующей терапии. В качестве иммуномодулятора нами был использован препарат рекомбинантного человеческого интерлейкина – 2 под названием ронколейкин. Препарат официально зарегистрирован Фармакологическим комитетом Минздрава РБ в 1997 году. Он является аналогом эндогенного интерлейкина-2 и обладает тем же спектром биологической активности. Были определены клинические критерии отбора больных для проведения курсов иммунокорригирующей терапии. Это больные ИТЛ с наличием выраженных симптомов интоксикации; потерей массы тела $> 10\%$ от исходной; $СОЭ > 30$ мм/ч; обширных поражений легочной ткани; массивным бактериовыделением; наличием деструктивных изменений в легких. Иммунологическими критериями являлись результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (ИЛПК) по $CD3$, $CD4$, $CD8$, $ТУБ$ маркерам лимфоцитов, показатели РБТЛ на ППД и на ФГА. Иммунокорригирующую терапию проводили по следующей схеме лечения: ронколейкин вводили внутривенно в разовой дозе 1 млн. МЕ (из расчета $0,02$ мг/кг веса больного) в 400 мл 0,9% NaCl и 10 мл 10% раствора альбумина. Инфузия продолжалась не менее 4 часов (скорость введения 80-100 мл/час). Повторное введение проводилось через 72 часа. Курсовая доза составляла 2 - 3 млн. МЕ. Доказательством иммунологической эффективности предложенной нами схемы лечения явились результаты, полученные при сравнении ИЛПК больных ИТЛ, которым назначалось комплексное лечение с использова-

нием ронколейкина, с больными, которые получали стандартную химиотерапию. Исследование выявило у больных основной группы А, получавших ронколейкин, что уровень $CD3^+$ лимфоцитов на момент второго исследования (2 месяца) был выше, чем у контрольной группы Б, получавшей традиционную терапию $54,4 \pm 2,1\%$ против $48,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$). На момент 3-го исследования (три месяца лечения) показатели составили у основной группы А - $57,8 \pm 3,3\%$ против $51,2 \pm 3,0\%$ у больных контрольной группы Б ($p < 0,05$). Сравнительная динамика уровней $CD4^+$ лимфоцитов выявила отличие в группах на момент второго - $38,7 \pm 2,8\%$ группа А против $31,4 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$) группа Б и третьего исследования - $39,2 \pm 2,7\%$ против $36,4 \pm 2,5\%$ соответственно. Уровень $CD8^+$ лимфоцитов в обеих обследуемых группах достоверно не отличался как в начале, так и при повторных исследованиях. При сравнении уровней TUB^+ - субпопуляций лимфоцитов в исследуемых группах отмечалось значительное достоверное ($p < 0,05$) снижение данных показателей как в группе А, так и в группе Б. Наименьшее содержание TUB^+ - субпопуляций лимфоцитов было зафиксировано на момент первого исследования. В группе А - $17,6 \pm 3,4\%$, в контрольной группе Б - $16,9 \pm 3,2\%$. У больных группы А на фоне комплексного лечения отмечалось повышение показателей TUB^+ - лимфоцитов, которое на момент 2-го исследования составило - $22,9 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$). Через три месяца показатели повысились и составили - $29,4 \pm 3,8\%$. Однако данные показатели достоверно ($p < 0,05$) отличались от показателей контроля $34,1 \pm 2,7\%$. В контрольной группе Б изначально резко сниженные уровни субпопуляций TUB^+ лимфоцитов повышались незначительно - $18,3 \pm 3,5\%$ - 2-ое и $19,1 \pm 3,6\%$ - 3-е исследование и достоверно ($p < 0,05$) отличались как от основной группы А - $29,4 \pm 3,8\%$, так и от показателей здоровых доноров $34,1 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$). Средний уровень трансформации лимфоцитов составил в группе А - $5,2 \pm 2,1\%$, а в контрольной группе Б - $2,3 \pm 2,2\%$. При повторном исследовании в группе А средний уровень трансформации составил $7,4 \pm 1,2\%$ в сравнимой группе Б - $3,7 \pm 1,6\%$. Функциональная активность лимфоцитов на ФГА в группе А составила $54,6 \pm 3,5\%$, в группе Б - $46,8 \pm 3,7\%$. При повторном исследовании в группе А - $57,1 \pm 4,3\%$. В группе Б $51,2 \pm 4,2\%$, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контроля $64,5 \pm 5,3\%$. Анализ динамики антител класса IgG, IgM у сравниваемых больных выявил изначально высокие уровни антител данных классов у обеих групп больных и находился на уровне 1300-1350 EU для IgG и 800-840 EU для IgM. В процессе терапии у больных группы А отмечалось достоверное снижение показателей уровней IgG и IgM. Так, уровень IgG снизился с $1340 \pm 118,1$ EU до $920 \pm 98,1$ EU при втором исследовании, а на момент 3-го исследования составил 890 EU. Уровень IgG больных контрольной группы Б на момент второго исследования снизился незначительно с $1360 \pm 114,3$ EU до $1130 \pm 105,7$ EU. При повторном исследовании антитела были на уровне $1080 \pm 98,6$ EU и отличались от показаний группы А - $890 \pm 78,9$ EU. Антитела класса IgM у больных группы А при первом исследова-

нии находились на уровне $800 \pm 77,4$ EU, в группе Б - $840 \pm 73,9$ EU. На момент второго исследования они составили $580 \pm 59,7$ EU, и $490 \pm 54,3$ EU - при третьем исследовании. У больных контрольной группы Б показатели на момент второго исследования были $515 \pm 62,5$ EU, на момент третьего - $350 \pm 51,2$ EU. Клиническая эффективность оценивалась по следующим основным показателям: нормализация температуры тела, исчезновение симптомов интоксикации, рассасывание инфильтрации, закрытие и уменьшение в размерах полостей распада, снижение и прекращение бактериовыделения. Нормализация температуры тела к двум месяцам у больных основной группы А наблюдалась у 89,5%, в контрольной группе Б - у 80,2% пациентов. Исчезновение симптомов интоксикации у больных ИТЛ наблюдалось в группе А - 72,7% и группе Б - 60,1%. Рассасывание инфильтрации и уменьшение площади поражения легочной ткани у больных группы А составляло через 2 месяца 45,4%, через 4 месяца - 82,2%. У больных контрольной группы Б - 30,0% (два месяца), 74,1% (четыре месяца). Показатель снижения и прекращения бактериовыделения через 2 месяца у основной группы А составил - 43,9%, через 4 месяца - 81,7%. У группы Б в 2 месяца был на уровне 35,6%, через 4 месяца - 76,0%. К 6 месяцам составлял для группы А - 95,9% и группы Б - 85,8%. Уменьшение в размерах и закрытие полостей распада у группы А в 2 месяца было на уровне 36,2%, в 4 месяца - 77,8% и в 6 месяцев - 89,2%. Показатели контрольной группы Б составили: 25,6% (2 мес.), 66,9% (4мес.), 77,2% (6 мес.). На основании исследований были разработаны и предложены 2 уровня диагностики иммунологических нарушений у больных ИТЛ. Первый уровень предназначен для скрининговой оценки системы иммунитета и прогноза течения заболевания при поступлении. Наряду с выполнением обязательного диагностического минимума по обследованию больного оцениваются следующие показатели иммунитета: относительное и абсолютное количество $CD3^+$; уровень субпопуляций $CD4^+$; количество $CD8^+$ - лимфоцитов (Т-супрессоров); определение иммунорегуляторного индекса (ИРИ); содержание лимфоцитов, связывающихся с туберкулином; иммуноглобулины - IgG, IgM. Вышеперечисленных исследований достаточно для выявления нарушений иммунной системы и назначения адекватной иммунокорригирующей терапии. Исследования второго уровня должны выполняться в тех случаях, когда тестами первого уровня иммунодиагностики не удастся выявить ведущий иммунологический дефект или его результаты трактуются недостаточно определено. К ним относятся: изучение медиаторной функции лимфоцитов и нейтрофилов с качественной и количественной характеристикой лимфокинов (интерлейкины); характеристика пролиферации лимфоцитов на антигены (митогены); оценка рецепторов клеток системы мононуклеарных фагоцитов; характеристика факторов неспецифической резистентности; определение типа динамики иммунного ответа и выработки изотипоспецифических антител на антиген. Рекомендации по оценке иммунного статуса у больных ИТЛ отражают

нарушение иммунного статуса с целью назначения своевременной и адекватной иммунокорригирующей терапии. Диагностические критерии вторичного иммунодефицита были разработаны на основе изучения иммунного статуса больных ИТЛ. Они включали определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител (МКАТ) к CD3, CD4, CD8, ТУБ рецепторам лимфоцитов периферической крови, оценку функционального состояния лимфоцитов, а именно:

а) снижение средних показателей CD3⁺ лимфоцитов (норма 60 – 70%). В нашем исследовании количество CD3⁺ лимфоцитов в группе доноров было 65,2±3,6%;

б) снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – соотношение CD4⁺ Т-хелперов к CD8⁺ Т-супрессорам (норма 1,7 - 2,2). В нашем исследовании соотношение CD4⁺/CD8⁺ в группе доноров было 1,78±0,16;

в) содержание CD4⁺ лимфоцитов ниже нормы (норма 35-45%). В нашем исследовании в группе доноров было 43,5±3,4%;

г) повышение или на уровне нормы содержание CD8⁺ лимфоцитов (норма 25-32%). В группе доноров 25,4±3,2%;

д) снижение содержания количества ТУБ⁺ лимфоцитов (норма 25 – 35%). В группе доноров было 34,1±2,7%;

е) методом РБТЛ на ППД (норма 4-10%) и на ФГА (норма 60-70%) в периферической крови определяется резкое снижение количества бластных лимфоцитов. В группе доноров 62,4±2,6% и 9,6±0,8% соответственно. Учитывая результаты исследования по применению ронколейкина, разработана комплексная схема обследования и лечения. Эта схема позволяет своевременно и адекватно оценить состояние ИС больных, определить дозы, методы, кратность введения препарата для каждого варианта заболевания и контролировать его эффективность. Применение ронколейкина регламентировано иммунологическими критериями и клинико-рентгенологическими вариантами ИТЛ. Больным с ограниченными клинико-рентгенологическими вариантами (бронхообструктивный, округлый) назначается полноценная специфическая химиотерапия и проводится первый уровень скрининговой оценки ИС. При выявлении изменений ИС проводится курс иммунокорригирующей терапии ронколейкином в дозе 500 тыс. МЕ двукратно с интервалом в 72 часа. Данный курс является достаточным для коррекции имеющихся нарушений. Больным ИТЛ с распространенными клинико-рентгенологическими вариантами (облаковидный, перисциссурит) на фоне химиотерапии и оценки системы иммунитета проводят иммунокоррекцию ронколейкином в дозе 1 млн. МЕ двукратно с интервалом в 72 часа. При необходимости проводится повторный курс с ронколейкином в дозе 1 млн. МЕ. В схему терапии больных лобитом с обширными поражениями легочной ткани и развернутой клинической картиной ронколейкин включается в дозе 1 млн МЕ

трехкратно с интервалом в 72 часа. Повторную коррекцию ИС рекомендуется проводить ронколейкином через два месяца лечения в дозе 3 млн. МЕ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика иммунологических нарушений у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких и своевременная иммунокоррекция обеспечивает высокую эффективность лечения и благоприятный исход заболевания.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У больных инфильтративным туберкулезом легких выявляется достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней $CD3^+$, $CD4^+$, ТУБ-связывающих лимфоцитов. Уровень $CD3^+$, $CD4^+$ - лимфоцитов у больных с лобитом достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при бронхообулярной и округлой форме инфильтративного туберкулеза легких. Уровень $CD8^+$ -лимфоцитов при всех формах инфильтративного туберкулеза легких был достаточно высок и не имел достоверных ($p > 0,05$) отличий от нормы. Распространенные варианты инфильтративного туберкулеза (полисегментарный облаковидный, лобит) характеризуются выраженными изменениями показателей Т – клеточного иммунитета ($p < 0,05$). У всех групп больных инфильтративным туберкулезом легких выявляется значительное ($p < 0,05$) снижение количества туберкулинсвязывающих лимфоцитов на протяжении всего курса лечения [3, 4, 5, 9, 10, 15, 17, 19].
2. У больных инфильтративным туберкулезом легких в момент поступления в стационар отмечались высокие ($p < 0,05$) уровни противотуберкулиновых антител классов IgM, IgG. Наиболее высокие ($p < 0,05$) значения характерны для больных с обширными изменениями в легких (лобит, периссиссурит, полисегментарный облаковидный) и выраженной клинической картиной. При неблагоприятном течении и прогрессировании заболевания показатели уровня IgG остаются на высоком уровне. Динамика снижения антител класса IgM более выражена у больных с обширными поражениями легочной ткани и прогрессирующем течением [9, 18, 19].
3. Корреляционный анализ выявил прямую ($r = 0,7417$, $p < 0,05$) корреляцию между $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитами больных инфильтративным туберкулезом, которая расценивается как нормальная физиологическая взаимосвязь, так как $CD4^+$ лимфоциты являются субпопуляцией $CD3^+$ лимфоцитов и их уровень изменяется сочетано. Отсутствие значимой корреляции между ними свидетельствует о функциональной перестройке рецепторов внутри популяции лимфоцитов и определяет их роль в иммунопатогенетическом механизме заболевания [5, 8, 10, 17, 19].
4. Постепенная и последовательная иммунокорригирующая терапия в зависимости от варианта инфильтративного туберкулеза легких имеет значительное преимущество перед моноспецифической химиотерапией, так как оказывает выражен-

ное влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета, повышает качество проводимой терапии, уменьшает симптомы интоксикации, снижает сроки бактериовыделения, способствует более раннему закрытию полостей распада, стимулирует активность репаративных процессов [1, 2, 11, 20, 22].

5. Применение комплексных схем в лечении распространенных прогрессирующих вариантов инфильтративного туберкулеза легких с использованием ронколейкина в качестве иммуномодулятора выявило высокую степень эффективности препарата и его положительное влияние на состояние иммунитета у данной категории больных в сравнении с контрольной группой. Применение ронколейкина у больных туберкулезом оправдано и целесообразно, так как препарат повышает эффективность лечения и способствует благоприятному прогнозу и исходу заболевания [1, 3, 11, 20, 22].

Практические рекомендации.

1. Врачам противотуберкулезных учреждений при назначении специфической химиотерапии больным ИТЛ необходимо учитывать особенности ИС и своеобразие клинико-рентгенологических вариантов ИТЛ.
2. ИТЛ у впервые выявленных больных протекает на фоне дисфункции иммунного статуса, что существенно влияет на качество и сроки проводимого лечения.
3. Рекомендовать практическим врачам использовать комплексные схемы лечения больных ИТЛ с использованием иммунокорректора – ронколейкина.
4. Больным ИТЛ показана поэтапная и последовательная иммунокорректирующая терапия, которая имеет преимущество перед моноспецифической химиотерапией.
5. Применение ронколейкина показано в комплексном лечении больных ИТЛ и способствует уменьшению интоксикации, снижению бактериовыделения и закрытию полостей распада в легких.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи в журналах

1. Будрицкий А.М., Самцов В.С., Кучко И.В. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных распространенным туберкулезом легких // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. - №3. – С. 75-76.
2. Самцов В.С., Горбач И.Н., Будрицкий А.М., Романовский Р.В. Особенности лечения и прогноз остропрогрессирующих и распространенных форм туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000. - №3. – С. 129-130.
3. Будрицкий А.М. Методы иммунодиагностики и иммунокоррекции больных инфильтративным туберкулезом легких //Достижения медицинской науки Беларуси. Рецензируемый науч. практ. ежегодник. Минск. - 2001. - С. 151-153.

Статьи в сборниках

4. Будрицкий А.М., Семенов В.М. Инфильтративные поражения легких: проблемы диагностики на современном этапе: Матер. 1-ой итоговой научно-практической конференции. Минск. – 1998. - С. 264-266.
5. Будрицкий А.М., Кучко И.В. Определение иммунофенотипа лимфоцитов у вновь выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких /Сб. науч. труд. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины». - Витебск. - 2000. - С. 133-134.
6. Будрицкий А.М. Особенности клинического течения инфильтративного туберкулеза легких у вновь выявленных больных в современных условиях /Сб. трудов ВГМУ. – Витебск.- 2000. – С. 212-214.
7. Будрицкий А.М., Василенко Н.В. Выявление микобактерий туберкулеза в материале, полученном при фибробронхоскопии /Сб. «Совершенствование диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом». Матер. Пленума Белорусск. научн. общества фтизиатров. Витебск. – 2001. - С. 107-108.
8. Будрицкий А.М., Семенов В.М., Самцов В.С. Функциональное состояние клеточного иммунитета у больных инфильтративным туберкулезом легких /Сб. тр. «Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации». ВГМУ. – Витебск. – 2001. - С. 140-141.
9. Будрицкий А.М., Самцов В.С. Динамика уровней противотуберкулезных антител у больных инфильтративным туберкулезом легких /Сб. «Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека». ВГМУ. – Витебск. - 2002. - С. 381–383.
10. Будрицкий А.М., Леонович А.М., Мозжарова Е.В. Оценка специфического клеточного ответа у больных инфильтративным туберкулезом легких / Сб. Актуальные вопросы современной медицины и фармации. Материалы кон-

ференции студентов и молодых ученых. ВГМУ. - Витебск. - 2002. - С. 133-135.

11. Будрицкий А.М., Семенов В.М., Самцов В.С., Василенко Н.В. Оценка иммуномодулирующей активности рекомбинантного цитокинового препарата ронколейкина у больных туберкулезом легких /В сб. «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». ВГМУ. - Витебск - 2004.- С. 119-120.
12. Василенко Н.В., Будрицкий А.М. Первичная лекарственная устойчивость у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких /Матер. IV Междунар. научно-практической конференции. - Витебск. - 2004. - С. 193-194.

Тезисы

13. Будрицкий А.М., Самцов В.С. Распространение и характеристика инфильтративного туберкулеза легких в структуре заболеваемости вновь выявленных больных //Проблемы современной медицины и фармации: Тез. докл. 53-й научной сессии института, ч. 1. - Витебск. - 1998.- С. 103.
14. Будрицкий А.М. Состояние бронхиальных путей у больных с инфильтративным туберкулезом легких по данным фибробронхоскопии //VI съезд фтизиатров Беларуси: Тез докл. - Минск. - 1998. - С. 244-245.
15. Будрицкий А.М., Серегина В.А. Особенности диагностики инфильтративного туберкулеза легких и инфильтративных поражений другой этиологии //Тез. докл. на IX съезде пульмонологов Беларуси. - Минск. - 1998. - С. 147.
16. Данильченко Л.Д., Будрицкий А.М. Усовершенствование стандартизированной краткосрочной химиотерапии больных туберкулезом легких, предложенной ВОЗ //Тез. докл. итоговой научной конференции студентов и молодых ученых. ВГМУ - Витебск. - 1999. - С. 42-43.
17. Budritski A.M., Semenov V.M. The description of immunophenotype of lymphocytes of patients with infiltrative lungs tuberculosis// Clinical Microbiology and Infection. - 2000. - V.6. - Suppl. 1. P. 155-156.
18. Budritski A.M., Samtsov V.S., Semenov V.M. The state of cell immunity in repeatedly revealed examined patients with infiltrative lung tuberculosis //9-th European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases, March 21-24 1999. - ICC Berlin. - vol. 5. - suppl. 3. - P. 326.
19. Будрицкий А.М., Самцов В.С., Мозжарова Е.В. Лосева Я.Н. Некоторые особенности иммунного статуса больных инфильтративным туберкулезом легких //В сб. "Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации": Тез. докл. 58-ой научн. сессии ВГМУ. - Витебск. - 2003. - С. 152-153.
20. Лосева Я.Н., Будрицкий А.М., Попков В.А. Динамика изменений лейко-Т-клеточного индекса при использовании в комплексном лечении ММВ-терапии у больных деструктивным туберкулезом легких //В сб. "Фундамен-

тальные науки и достижения клинической медицины и фармации": Тез. докл. 58-ой научн.сессии ВГМУ. – Витебск, 2003. - С. 155-156.

21. Василенко Н.В., Самцов В.С., Будрицкий А.М. Фармакоэкономический анализ в оценке стоимости лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания //В сб. "Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Тез. докл. 59-ой науч.сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ. – Витебск. - 2004.- С. 120-121.

Инструкция на метод

22. Будрицкий А.М., Семенов В.М., Самцов В.С. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с выраженным нарушением иммунного статуса: Инструкция по применению/ МЗ РБ – Витебск. - 2002. – 7с.

РЕЗЮМЕ

Будрицкий Александр Михайлович

Клинико-иммунологическое обоснование иммунокоррекции при различных вариантах инфильтративного туберкулеза легких

Ключевые слова: Инфильтративный туберкулез легких, клинко-рентгенологические варианты, клиническое течение, иммунологические нарушения, схемы химиотерапии, ронколейкин.

Цель исследования: разработать комплексные схемы лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) с разными клинко – рентгенологическими вариантами, включающие иммунокорригирующую терапию с применением иммуномодулятора ронколейкина на основе изучения особенностей клинического течения заболевания, характера выявленных нарушений иммунного статуса, а также разработать клинко-иммунологических критерии диагностики иммунодефицитных состояний при различных вариантах течения инфильтративного туберкулеза легких.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, рентгенологический, лабораторный, иммунологический, статистический.

Полученные результаты: представлена эпидемиологическая, социальная и клиническая характеристика впервые выявленных инфильтративным туберкулезом легких, определены иммунологические нарушения у больных ИТЛ с разными клинко-рентгенологическими вариантами течения заболевания, определены диагностические критерии назначения иммунокорригирующей терапии, обосновано сокращение сроков стационарного лечения больных ИТЛ с использованием предложенных адаптированных комплексных схем химиотерапии, показана высокая эффективность применения иммуномодулятора ронколейкина при лечении впервые выявленных больных ИТЛ.

Рекомендации по лечению: практические рекомендации и выводы, вытекающие из результатов исследования, могут быть использованы при проведении диагностики и химиотерапии впервые выявленных больных ИТЛ.

Область применения: противотуберкулезные учреждения Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

РЭЗЬЮМЭ

Будрыскі Аляксандр Міхайлавіч

Клінічна-імуналагічнае абгрунтаванне імунакарэкцыі пры розных варыянтах інфільтратыўнага туберкулёзу лёгкіх

Ключавыя словы: Інфільтратыўны туберкулёз лёгкіх, клініка-рэнтгеналагічныя варыянты, клінічнае цяжэнне, імуналагічныя парушэнні, схемы хіміятэрапіі, ронкалейкін.

Мэта даследвання: распрацаваць комплексныя схемы лячэння ўпершыню выяўленых хворых інфільтратыўным туберкулёзам лёгкіх. (ІТЛ) з рознымі клініка-рэнтгеналагічнымі варыянтамі, якія ўключаюць імунакарэгіруючую тэрапію з прымяненнем імунамадулятара ронкалейкіна на аснове вывучэння асаблівасцяў клінічнага цяжэння захворвання, характара выяўленых парушэнняў імуннага статусу, а таксама распрацаваць клініка-імуналагічныя крытэрыі дыягностыкі імунадэфіцытных станаў пры розных варыянтах цяжэння інфільтратыўнага туберкулёзу лёгкіх.

Метады даследвання: эпідэміялагічны, клінічны, рэнтгеналагічны, лабараторны, імуналагічны, статыстычны.

Агрыманыя вынікі: прадстаўлена эпідэміялагічная, сацыяльная і клінічная характарыстыка ўпершыню выяўленых хворых інфільтратыўным туберкулёзам лёгкіх, вызначаны імуналагічныя парушэнні ў хворых ІТЛ з рознымі варыянтамі цяжэння захворвання, вызначаны дыягнастычныя крытэрыі назначэння імунакарэгіруючай тэрапіі, абгрунтавана скарачэнне тэрмінаў стацыянарнага лячэння хворых ІТЛ з выкарыстаннем прапанаваных адаптаваных схем хіміятэрапіі, паказана высокая эфектыўнасць прымянення імунамадулятара ронкалейкіна пры лячэнні ўпершыню выяўленых хворых ІТЛ.

Рэкамендацыі па лячэнні: практычныя рэкамендацыі і вывады, якія вынікаюць з даследванняў, могуць быць выкарыстаны пры правядзенні дыягностыкі і хіміятэрапіі ўпершыню выяўленых хворых ІТЛ.

Галіна прымянення: супрацьтуберкулёзныя установы Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь

Summary

Budritski Alexander Michailovich

Clinical-immunological substantiation of immunocorrection
in different variants of infiltrative lung tuberculosis

Key words: infiltrative lung tuberculosis, clinical and rontgenologic variants, clinical course, immunological disturbances, plans of therapy, roncoleukin.

Aim of study: to develop the complex plans of treatment of primary revealed patients with infiltrative lung tuberculosis (ILT) with the different clinical and rontgenologic variants, including immunocorrection therapy with the application of immunomodulator roncoleukin, on the basis of study of peculiarities of clinical course of the disease and the character of immune status disturbances. Also we are to develop the clinical – immunologic criteria for the diagnostic of immunodeficiency states in patients with different variants of infiltrative lung tuberculosis course.

Methods of investigation: epidemiological, clinical, rontgenologic, laboratory, immunological, statistic.

The results received: we have presented the epidemiological, social and clinical description of primary revealed patients ill with infiltrative lung tuberculosis. Also we determined the immunological disturbances in patients with ILT with the different clinical and rontgenologic variants of the disease course, and proposed the diagnostic criteria of the immunocorrection therapy administration. The reduction of the terms of in-hospital treatment of patients with ILT while applying the proposed complex plans of chemotherapy was substantiated. We have demonstrated the high efficacy of immunomodulator roncoleukin application in treatment of primary revealed cases of patients with ILT.

Recommendations on application: the practical recommendations and conclusions arising from the results of the presented investigation may be applied in diagnostic and chemotherapy of patients with primary revealed ILT.

The field(s) of application: antituberculous institutions of Ministry of Health Service of Republic Belarus.



Подписано в печать 17.01.2005 г. Формат 60х84 1/16. Бумага типографская №2.
Компьютерный набор. Усл. печ. листов 45. Тираж 100 экз. Заказ № 3931.

Издательство УО "Витебского государственного медицинского университета"
210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Лицензия ЛВ №232 от 30.04.04 г.

Отпечатано на ризографе в УО "Витебском государственном медицинском университете"
210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.